Aus dem Pathologischen Institut der Universität Würzburg.
Direktor: Professor Dr. Groll.

Über Granulosazelltumoren

Inaugural-Dissertation

verfaßt und der

Hohen Medizinischen Fakultät

der

Julius-Maximilians-Universität Würzburg

zur

Erlangung der Doktorwürde

vorgelegt von

Rudolf Zernickow

aus Berlin/Tegel.

1939.

Buchdruckerei Richard Mayr, Würzburg.

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität Würzburg.

Berichterstatter:
Dozent Dr. med. Erich Müller.

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

Meinen lieben Eltern

in dankbarer Verehrung

gewidmet.

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41543524_0030

Unter den Geschwülsten des Ovariums sind aus der Reihe der strukturell indifferenten Tumoren in den letzten Jahren mehrere Gruppen im Schrifttum hervorgehoben worden, die sich nicht nur im histologischen Aufbau und in der Frage der Genese, sondern auch in funktioneller Beziehung, vor allem hinsichtlich einer gewissen innersekretorischen Tätigkeit, von den gewöhnlichen Geschwülsten der Bindegewebs- und Epithelreihe der Ovarien unterscheiden.

Als erster hat R. Meyer drei Sondergruppen unter den Ovarialgeschwülsten herausgestellt und sie auf die Befähigung zur Hormonbildung hin untersucht, nämlich die Disgerminome, die Arrhenoblastome und die Granulosazelltumoren.

Die Disgerminome, großzellige Ovarialcarcinome des jugendlichen und mittleren Alters, entwickeln sich mit Vorliebe bei Personen mit Genitalhypoplasie und Pseudohermaphroditismus. Eine hormonale Funktion wurde bei dieser Geschwulstart bisher noch nicht festgestellt. Ihren Ursprung sieht R. Meyer in fetalen Keimzellen, die bereits vor der Differenzierung zur männlichen oder weiblichen Seite ihren Charakter als Geschlechtszellen einbüßten.

Das Auftreten der Arrhenoblastome ist dadurch gekennzeichnet, daß sie immer nur einseitig auftreten, ferner, daß sie ausschließlich im geschlechtsreifen Alter beobachtet wurden. Besonders ist diese Geschwulstart noch dadurch ausgezeichnet, daß auf der einen Seite eine Entweiblichung, auf der andern eine Vermännlichung zu erkennen ist. Zur Entweiblichung gehört eine regelmäßig anzutreffende Amenorrhoe, bei der anatomisch eine Atrophie des Uterus, weiterhin Schwund der Brüste, Abnahme des Fettpolsters und starkes Ausfallen der Kopfhaare aufzufinden ist. Als Zeichen der Vermännlichung ist eine starke Behaarung männlichen Charakters, eine penisartige Umwandlung der Clitoris festzustellen, außerdem wird auch die Stimme tiefer. Mikroskopisch wird hier ein großzelliger, weniger charakterisierter Geschwulsttypus von einer tubulär gewachsenen Form unterschieden.

Die dritte Art von Ovarialtumoren, die ebenfalls einen inkretorischen Einfluß auf den weiblichen Organismus ausübt, deren Morphologie und Funktion aber einen ausgesprochen weiblichen Charakter hat, sind unter dem Namen Granulosazelltumoren zusammengefaßte Neubildungen des Ovariums. Der Name Granulosazelltumor wurde gewählt, da die einzelnen Zellen den Granulosazellen der Eierstocksfollikel ähneln und weil Bildungen in diesen Geschwülsten auftreten, die an echte Follikel denken lassen.

Über die Entstehung der Granulosazelltumoren stehen sich hauptsächlich zwei Theorien gegenüber:

Robert Meyer nahm zunächst an (1912), daß neben angeborenen Gewebsanomalien als Ausgangspunkt der Granulosazellgeschwülste auch die Entstehung der Neubildungen aus dem Epithel bereits entwickelter normaler Follikel möglich sei. Allerdings bemerkte er einschränkend schon damals, daß kein lückenloser Nachweis für die Entstehung der Geschwülste aus normalen Follikeln zu führen sei. Demgegenüber vertrat v. Werdt als erster die Theorie, daß die Geschwülste von den Zellhaufen des ursprünglichen Keimepithels abstammten, daß also Granulosazellverbände zur Follikelbildung nicht verwandt wurden und unverbraucht liegen geblieben sind; von diesen leitet v. Werdt die Granulosazellgeschwülste ab.

Neuerdings pflichtet auch Meyer diesem Standpunkt vollkommen bei, sodaß nach ihm heute durchwegs Geschwülste dieser Art von liegengebliebenen Granulosakeimen, den sogenannten Granulosaballen, abgeleitet werden. R. Meyer gelang dabei der Nachweis von sogenannten Granulosazellnestern nicht nur bei Neugeborenen, sondern auch bei Erwachsenen; in einem Falle konnte er auch beginnendes geschwulstartiges Wachstum solcher Zellnester feststellen; nicht zuletzt ist eine wichtige Stütze dieser Ansicht der Befund, daß die Geschwülste den normalen Granulosazellen entsprechend eine follikolinartige, hormonale Funktion aufweisen können.

Die von Meyer verlassene Ansicht, daß die Granulosazellgewächse vom Epithel fertiger Follikel entspringen, vertritt neuerdings wieder Robinson; er stützt seine Ansicht mit der Annahme, daß die follikelartigen Bildungen dieser Geschwülste Reste fertiger Follikel seien. Auch Bell und Datnow stimmen letzterem bei und glauben an ein multizentrisches Wachstum dieser Geschwülste.

Über die Entstehung der Granulosazelltumoren wird aber, wie oben betont, heute allgemein die Auffassung vertreten, daß es sich um Fehlbildungen handelt. Allerdings erklärt Klaften, daß die Aufstellung dieser Theorie durch Beobachtungen von Frühstadien noch nicht hinreichend begründet ist. Ebenso sagt Schiller, daß bis heute noch keine mikroskopischen Bilder, die als Zwischenglieder zwischen Granulosazellhaufen und Granulosazelltumoren zu deuten wären, eindeutig beobachtet wurden.

In den letzten Jahren ist in der Frage des Ursprungs der Granulosa eine Umwälzung durch Fischel erfolgt. Fischel glaubt nachgewiesen zu haben, daß die Granulosa nicht aus dem sogenannten Keimepithel, sondern aus dem mesenchymalen Anteil des Ovars entstanden, somit überhaupt kein Epithel ist; die Struktur des Gewebes sei dem Bindegewebe ähnlicher als dem Epithel. Mit dieser Erkenntnis wäre auch eine neue Grundlage für die Erkenntnis der aus der Granulosa entstehenden Tumoren gegeben. Sie wären demnach epitheloide Bindegewebsgeschwülste und verdienten daher, wenn sie bösartig werden, den Namen Sarkome. Auch Kermauner ist ein Vertreter dieser Theorie und sagt, daß die Geschwülste trotz ihres oft sehr ausgesprochenen epithelialen Charakters bindegewebiger Abstammung sind.

Albrecht, der sich den beiden Theorien von Fischel und Kermauner anschließt, schlägt auf Grund des schwierigen histologischen Aufbaues vor, die nicht immer sicher abzugrenzenden gutartigen Formen als Harmatome zu bezeichnen und für die bösartigen die Bezeichnung Harmatoblastome zu verwenden.

Über die Frage, ob die Granulosazelltumoren als benigne oder als maligne zu bezeichnen sind, hat sich Frankl befaßt. Seinem histologischen Aussehen und Aufbau nach ist der Granulosazelltumor den malignen Neoplasmen anzureihen. Die Tumorzelle ist der Granulosazelle immer nur ähnlich, nie aber mit ihr absolut identisch.

Auch die Zellanordnung führt immer nur zu mehr oder minder gelungener Nachahmung des Follikels, nie zu histologisch vollwertigen Bildungen. Schließlich wird das Ovarialgewebe durch den Tumor nur zu oft gänzlich zerstört, sodaß auch mikroskopisch keine Reste erkennbar bleiben.

Auch R. Meyer rechnet die Granulosazelltumoren in erster Linie zu den Krebsen der Eierstöcke.

Klinisch dagegen sind die meisten Tumoren, sofern sie noch Granulosazelltumoren im engeren Sinne sind und sofern sie nicht atypisch carcinomatös geworden sind, als gutartig anzusehen. Allerdings sind aber auch Fälle beschrieben worden, wo dieser Tumor zur Metastasenbildung geführt hat.

Die hormonale Funktion der Granulosazelltumoren ist so gut wie sicher festgestellt und wird auch von den Autoren Meyer, Pahl, Klaften, Kermauner und Schuschania anerkannt.

Trotzdem sind aber nur wenige Untersuchungen bekannt, die sich auf genaue Analyse der Hormonproduktion der Granulosazellen beziehen, da die Geschwulstart nur in wenigen Fällen vor der Operation erkannt wurde. Als einziger Autor bringt Schuschania genauere quantitative Hormonbestimmungen.

So fand Schuschania im Mischharn von 5 Tagen vor der Operation 326 Mäuseeinheiten Follikelhormon und im Stuhl 619 Mäuseeinheiten. Im Mischharn von 8 Tagen nach der Operation 158 Mäuseeinheiten Follikelhormon und zwischen dem 66. und 70. Tage post operationem kein Hormon mehr.

Ebenso konnte Kleine, indem er Mäusen die Flüssigkeit aus den Cysten einer Granulosazellgeschwulst einspritzte, eine positive Östrusreaktion auslösen.

In die Gruppe der obengenannten Granulosazellgeschwülste der Ovarien gehören offensichtlich zwei operativ gewonnene Geschwülste, die innerhalb kurzer Zeit dem Pathologischen Institut der Universität Würzburg zur histologischen Beurteilung eingeschickt wurden. Diese Geschwülste sollen im folgenden kurz beschrieben werden:

1. Chirurgisches Einsendungsmaterial:

(Dr. O., Meiningen) Geschwülste beider Eierstöcke.

Es handelt sich um eine Patientin, die am 19. 12. 03 geboren wurde. Nach dem 14. Lebensjahr bekam sie die Menses. Gewöhnlich traten die Menses sehr stark auf, nur im April/Mai 1937 war sie sehr gering und dauerte 8 Tage. Auffallend war die starke Abmagerung von etwa 30 Pfund in den letzten 2 Monaten. Seit Anfang Juni traten keine Menses mehr auf. Auffallende Vermännlichungs-

erscheinungen konnten bei der Patientin bisher nicht festgestellt werden. Der große Tumor entsprach dem rechten Ovar, der kleinere dem linken. Auf erneute Anfrage wurde mitgeteilt, daß die Patientin am 18. 2. 1938 gestorben ist. Es hatten sich große Metastasen in der Leber und eine enorme Ascites gebildet. Eine Obduktion oder erneute mikroskopische Untersuchung fand nicht statt.

Die makroskopische Betrachtung ergibt zwei Geschwülste von annähernd gleicher Konsistenz, von denen die eine gut Faustgröße, die andere etwa Hühnereigröße erreicht. Die Härte der Geschwülste entspricht etwa der eines mittelfesten Fibroms.

Oberflächlich sind beide Tumoren etwas höckrig und zeigen zum Teil einen groblappigen Bau.

Der größeren Geschwulst liegt die etwas flachgezogene Tube an und steht mit ihr durch ein Ligament in Verbindung, das offensichtlich dem Lig. ovarii proprium entspricht. Die linke Geschwulst zeigt oberflächlich an einer Stelle lediglich einen kleinen Gefäßstiel, sonst keine Besonderheiten.

Nach außen hin sind die Geschwülste von einer ganz feinen bindegewebigen Kapsel umgeben; durch dieselben schimmern an verschiedenen Stellen beider Geschwülste etwas gestaute und erweiterte Gefäßbezirke durch.

Auf zahlreichen Schnittflächen durch beide Tumoren ergibt sich annähernd überall das gleiche Bild. Die Härte des Gewebes ist in beiden Geschwülsten die gleiche. Die Farbe, abgesehen von kleinen Gefäßstauungsbezirken, ist überall gleichmäßig gelb und zwar von einem eigenartigen hellen ockergelben Farbton.

Makroskopisch läßt sich mitunter ein ganz feiner geflechtartiger Aufbau vermuten, sicher sind jedoch faszikuläre Strukturen nicht erkennbar. Besonders auffallend ist, daß in beiden Geschwülsten, besonders in der kleineren, eine Reihe von ganz glattrandigen Cysten anzutreffen sind, die durchwegs zwischen Linsengröße und der Größe eines Haselnußkernes schwanken.

An keiner Stelle der zahlreich angelegten Schnitte fanden sich Abweichungen im Bau der Geschwülste, vor allem wurden nirgends Reste eines Ovars gefunden. Die kleinere Geschwulst gleicht dabei annähernd einem riesig vergrößerten Ovarium.

Mikroskopische Untersuchung des Falles 1.

Auf zahlreichen histologischen Schnitten ergibt sich, wie von vorneherein gesagt werden soll, bei beiden Geschwülsten ein völlig gleichartiges Bild, sodaß sie einheitlich beschrieben werden können. Beide Geschwülste lassen zunächst außen eine deutliche bindegewebige Kapsel aus faserreichem und kernarmem kollagenem Bindegewebe erkennen. An einzelnen Stellen wird sie von einer Art Gefäßstiel, einer Gruppe von größeren und kleineren Gefäßen, durchdrungen. Im großen und ganzen ist die Gefäßentwicklung in den Geschwülsten ganz gleichmäßig; die Gefäße sind häufig von Zügen faserarmen Bindegewebes begleitet, sodaß sie im Aussehen dem Trabekel einer Milz gleichen. Bei schwacher Vergrößerung zeigt die eigentliche Geschwulst ein ziemlich gleichmäßiges Aussehen; in spindelzellige Faserzüge sind ziemlich regelmäßig und gleichförmig eine Unzahl teils kugeliger, teils ovaler, teils auch mehr schlauchförmiger Zellnester eingelagert. Bei stärkerer Vergrößerung ist das eigentliche Stroma der Geschwülste sehr kernreich und spindelzellig, sodaß es in seiner Grundstruktur und Verflechtung an den Aufbau der gewöhnlichen Ovarialsubstanz erinnert; durchzogen wird es von größeren, gefäßführenden Septen, die teilweise stärkere Hyalinisierung aufweisen.

In das Maschen- und Wabensystem dieses Stromas eingelagert, finden sich nun eine Unmenge durchwegs sich ziemlich gleichender Zellnester. Die Zellen sind meist kubisch oder kurz zylindrisch, jedoch niemals zu echten Zylinderepithelien entwickelt. Der Kern ist meist zentral oder etwas basalwärts gelegen und ist von runder bis eiförmiger Gestalt. In Form und Anordnung gleichen diese Zellen sehr den Epithelien eines Graf'schen Follikels, mitunter sind auch Kernteilungsfiguren zu erkennen.

Besonders merkwürdig ist die Anordnung dieser Zellverbände, zum Teil sind sie rosettenförmig aufgestellt oder ordnen sich speichenförmig um geringe homogene, schwach färbbare Massen; dadurch entstehen follikelartige Bilder mit ein- oder mehrreihigem Zellkranz. Andere Epithelzellnester dagegen stellen mehr drüsen- oder schlauchähnliche, großenteils aber solide Zellsprossungen dar. Besonders bemerkenswert ist, daß einzelne größere Zysten, die ja schon makroskopisch erkennbar waren, eine mehrschichtige Epithel-

auskleidung zeigen, wobei die Epithelien vollkommen in Anordnung und Aussehen den gewöhnlichen Granulosazellverbänden gleichen; dadurch erinnern diese Zysten sehr an größere Eierstocksfollikel.

Das kernreiche, spindelzellige Stroma ist vielfach aufgesplittert, umgibt an anderen Stellen wieder mantelartig Epithelnester, ohne jedoch eine echte Theka externa zu bilden, wie sie manchmal beschrieben wurde.

Erwähnenswert ist noch, daß überall im Bereich beider Geschwülste im Stroma nirgends die geringsten entzündlichen Reaktionen anzutreffen sind, solche wären zu erwarten, wenn es sich bei den Epithelnestern um gewöhnliche Krebszellepithelnester handelt.

Bei der Fettfärbung zeigen die würfelförmigen Epithelien vielfach eine positive Reaktion in Form feinster rotgefärbter Fettstäubchen und Tröpfchen.

2. Ein ganz ähnlich gelagerter Fall wurde ebenfalls operativ behandelt und das Material zur histologischen Begutachtung eingesandt (Dr. B., Mergentheim). Es handelt sich um eine Patientin, die am 6. 11. 03 geboren wurde. Im Mai 1937 wurde bei dieser Patientin durch supravaginale Uterusamputation ein submuköses Uterusmyom entfernt. Der stärkere Tumor hatte sich im Unterleib gebildet und ist schnell bis über Faustgröße gewachsen. Bis auf Reste der Umhüllung wurde der Tumor entfernt. Angefüllt war die Tumorkapsel mit zerfallenen Gewebsmassen. Wegen der starken Verwachsung konnte die ganze Tumormasse nicht entfernt werden. Auffallende Behaarung zeigte sich bei der Patientin nicht. Die übersandten operativ entfernten Geschwulstteile hatten nicht die Form, wie die oben erwähnte Geschwulst, da sie vom Operateur schon stark zerschnitten waren und da bei der Operation der Tumor nicht restlos entfernt werden konnte. Es läßt sich daher nichts darüber ausführen, ob es sich um eine geschlossene einseitig entwickelte Geschwulst oder um zwei miteinander verbackene Tumoren der beiden Ovarien handelt. Im Operationsbefund wird jedenfalls betont, daß die beiden Ovarien nicht vorgefunden wurden und von chirurgischer Seite wird angenommen, daß es sich um eine geschwulstartige Umwandlung nicht eines, sondern beider Ovarien gehandelt hat. Die Ausdehnung der Geschwulstmasse wird im Operationsbefund als über straußeneigroß geschildert. Offenbar bestand

auch eine stärkere Kapselbildung und stärkere Adhäsion, sodaß deshalb der Tumor mit der Umgebung nicht entfernt werden konnte.

Die makroskopische Betrachtung des übersandten Tumormaterials ergibt vielfach noch eine glatte Oberfläche mit einer deutlich bindegewebigen Kapsel. Die Konsistenz des Geschwulstmaterials ist bedeutend weicher, als die des ersten Falles und fast als markig zu bezeichnen.

Oberflächlich sind wiederum gestaute Gefäßbezirke an verschiedensten Stellen erkennbar. Auch im Schnitt findet sich an einer Stelle eine etwa pflaumengroße, ganz glattrandige Cyste, dieselbe zeigt keinen Inhalt mehr, da sie bereits operativ eröffnet worden war.

Die Farbe der Geschwulst ist wiederum mit Ausnahme von den gestauten blauroten Gefäßbezirken eigenartig buttergelb. Die Konsistenz ist — wie oben schon erwähnt — weicher als beim Fall 1, das Gewebe etwas brüchig und teilweise mehr gummiartig-elastisch.

Derbe faszikuläre Strukturen sind auch hier nirgends mit Sicherheit zu erkennen. Auf den Schnittflächen durch die Geschwulstteile finden sich nirgends Reste von Ovarialsubstanz.

Mikroskopische Untrsuchung des zweiten Falles.

Das übersandte Material wurde gleichfalls an zahlreichen Stellen histologisch untersucht. Nach außenhin sind die Geschwulstmassen teilweise von einer breiten bindegewebigen Kapsel umgeben; sie besteht aus faserreichem, kollagenem Bindegewebe und zeigt ziemlich reichlich Gefäße. In dieser Kapsel sind an einzelnen Stellen umschriebene Geschwulstzellverbände eingelagert, sodaß fast der Eindruck eines infiltrierenden Wachstums besteht. Die eigentliche Geschwulst zeigt zunächst bei schwacher Vergrößerung einen absolut einheitlichen Bau; in den verschiedenen untersuchten Abschnitten zeigen sich immer wieder gleichartige Strukturenbilder. Die Geschwulstmassen sind ziemlich kernreich, die Kerne hell und offenbar ziemlich gleichförmig; die Geschwulst wird durchzogen von zahlreichen feinen trabekelähnlichen gefäßführenden Bindegewebszügen. Auch bei stärkerer Vergrößerung bestätigt sich die Einheitlichkeit des Epithels. Es handelt sich um flach-kubische, meist ziemlich ausgeprägt würfelförmige Epithelien, die im Aussehen

wiederum an Granulosazellen erinnern. Die Zellen stehen sehr dichtgedrängt nebeneinander und zeigen häufig Mitosen. Eigenartig und besonders bemerkenswert ist die Anordnung der epithelialen Zellverbände; sie zeigen nicht den gewöhnlichen mosaikartigen Aufbau der Carcinome, sondern eine ungewöhnliche oft band- und girlandenförmige Anordnung. Vielfach sind auch rosettenförmige Strukturen anzutreffen, jedoch fehlt in diesem Falle die eindeutige Imitation von Eifollikeln. Die wirbel- und bandartig angeordneten Geschwulstzellen liegen in einem feinen Maschensystem von Gefäßen und zarten Bindegewebssträngen, welche sie manchmal mantelartig umsäumen. Zu betonen ist hier, daß auch im Bindegewebsstroma entzündliche Reaktionen fehlen.

Die meist in mehreren Reihen und Zeilen das Bindegewebe begleitenden Epithelzüge zeigen mitunter in der dem Bindegewebe direkt benachbarten Gebiet eine dunklere Kernfärbung als in den folgenden Zonen, Befunde, wie sie ja gerade für die Granulosazellschicht typisch sind. Die makroskopisch beobachtete Zyste zeigt histologisch keinen Epithelbelag mehr, sodaß über ihre Art nichts ausgesagt werden kann. Echte Follikel nachahmende Struktur wurden im Gegensatz zum Fall 1 bei dieser Geschwulst nicht gefunden.

Zusammenfassend ist also sowohl in der makroskopischen als auch in der mikroskopischen Betrachtung zu sagen, daß es sich aller Wahrscheinlichkeit nach um Granulosazelltumoren handelt. Wenn auch die Feststellung von Schiller, daß wir kein einziges histologisches Merkmal besitzen, das uns gestatten würde, die Diagnose auf Granulosazelltumor mit absoluter Sicherheit zu stellen, noch heute zu Recht besteht, so ist aber im Vergleich mit Beschreibungen und Bildern des Schrifttums in vielen Grundzügen eine Ähnlichkeit festzustellen.

Einmal handelt es sich bei dem ersten der beschriebenen Fälle schon makroskopisch um eigenartige, durch ihre gelbliche Farbe auffallende Geschwülste, die offenbar trotz intensiver Wachstumstendenz, zunächst noch von einer gleichmäßigen Kapsel umgeben sind und die auch im Schnitt, abgesehen von der gelblichen Verfärbung, vielfach noch der gewöhnlichen Ovarialsubstanz gleichen, wobei besonders follikelartige Cysten auffallend sind. Zu beachten ist, daß es sich sowohl makroskopisch, als auch histologisch beiderseits um völlig identische Geschwülste handelt. Im histologischen Bild

unterscheiden sich beide Geschwülste in wesentlichen Dingen von gewöhnlichen Krebsen des Eierstockes. Beide Fälle zeigen zwar eine deutliche Unterscheidung zwischen epithelialen Zellnestern und einem besonders im Fall 1 stark ausgeprägten Stroma, im letzteren fehlen aber jegliche entzündlichen Reaktionen, wie sie sonst gewöhnlich bei Carcinomen anzutreffen sind.

Auffallend ist ferner die völlige Gleichwertigkeit sowohl der einzelnen Zellen, als auch der Zellnester, die in Form, Färbbarkeit und Anordnung den Granulosazellen gleichen.

Besonders wichtig ist die Feststellung im Fall 1, daß es hier zur Ausbildung kleinerer und größerer Cysten gekommen ist, deren mehrschichtige Epithellage zweifellos oft bis zur weitestgehenden Ähnlichkeit das Bild echter Follikel nachahmt. Es ist gerade Fall 1 eine der Geschwülste, die gleichmäßig in beiden Ovarien entwickelt sind und zum Teil als Follikulome bezeichnet wurden.

Die Einordnung des zweiten Falles ist etwas schwieriger. Histologisch handelt es sich sicher nicht um einen der gewöhnlichen Ovarialkrebse, andererseits ist hier die follikulomartige Struktur der Geschwulst nicht so eindeutig ausgeprägt wie beim ersten Fall. Dieser Fall entspricht andererseits in der band- und girlandenförmigen Anordnung der Zellen und den oft rosettenförmigen Strukturen völlig den Beschreibungen und Abbildungen, wie sie K l e i n e in seiner Veröffentlichung bringt. Unseres Erachtens dürfte in der Beurteilung solcher Fälle eine gewisse Kritik am Platze sein; solange wir aber noch keine eindeutigen histologischen Merkmale für die Klassifizierung aller fraglichen Ovarialgeschwülste haben, sind wir vorläufig wohl berechtigt, diese als Übergangsbilder und nicht völlig ausdifferenzierten Geschwülste bezeichneten Tumoren in die Gruppe der Granulosazellgeschwülste des Eierstocks einzureihen.

Sehr zu erwägen war natürlich die Frage, ob es sich bei unseren Geschwülsten um den Typus der sogenannten Vermännlichungsgeschwülste, der Arrhenoblastome, handelte.

Leider fehlt in unseren beiden Fällen zur endgültigen Klärung der Frage, ob es sich um Granulosazelltumoren handelt, ein wichtiges Erkennungsmerkmal und zwar die Prüfung der hormonalen Wirkung, die sich an formolfixiertem Gewebe nicht ausführen ließ. Vermännlichungserscheinungen waren in beiden Fällen sicher nicht vor-

handen, was ja schon in beiden Krankengeschichten und auch auf Rückfrage hin ausdrücklich betont wird.

Wir sind infolgedessen berechtigt, differentialdiagnostisch abgesehen von histologischen Erwägungen die Arrhenoblastome für unsere beiden vorliegenden Fälle auszuschalten. Daß es sich nicht um einfache Krebse handelt, wurde weiter oben schon auf Grund der histologischen Befunde auseinandergesetzt. Wenn beim Fall 1 von der Patientin berichtet wird, daß in den beiden Monaten die Menses sistierte, so dürfen wir hier noch nicht ohne weiteres ein Zeichen der beginnenden Entweiblichung erblicken. Hier handelte es sich einmal um eine schwer erkrankte Patientin, die gerade in den letzten Monaten sehr stark an Gewicht verlor; sodann können wir uns auch vorstellen, wie schon Benecke betont, daß mit der Entwicklung der beiderseitigen Geschwülste zunächst eine Störung im hormonalen Zyklus eintreten kann und erst später durch stärkere Hormonwirkung in den Geschwülsten ein Einfluß auf den Uterus im Sinn einer glandulären Hyperplasie und damit Blutungsneigung eintritt.

Prinzipiell scheint es sich aus Beobachtungen in der Literatur immer wieder zu bestätigen, daß, wenn bei Granulosezelltumoren eine hormonale Wirkung nachweisbar ist, diese in Richtung eines weiblichen Hormones liegt; dies ist ja ohne weiteres aus dem histologischen Aufbau und der angenommenen Genese der Granulosazellgeschwülste verständlich.

Zum Schluß läßt sich auf Grund der Literatur und der eigenen Beobachtungen zum klinischen Befunde der Granulosazellgewächse noch etwa folgendes sagen:

Das Auftreten der Tumoren ist am häufigsten bei älteren Frauen in den Jahren von 40—60 festzustellen, so können aber trotzdem, wie in unsern beiden Fällen, wo es sich um jüngere Frauen handelt, Abweichungen auftreten.

Metastasen und Recidive treten relativ selten bei den Granulosa zelltumoren auf; allerdings wurden, wie aus der Krankengeschichte des ersten Falles zu ersehen ist, in einem unserer Fälle Metastasen in der Leber festgestellt.

Die Formen ebenso wie die Größen dieser Tumoren sind von großer Mannigfaltigkeit. So gibt es Formen, die als kugelig, eiförmig, grobkeulig und knotig-höckrig beschrieben werden. Auch die

Größe einer Geschwulst kann Manneskopfgröße erreichen, trotzdem sind aber die Mehrzahl der operativ entfernten Geschwülste von kleinem Umfang.

Die Lage der Geschwulst richtet sich nach der Größe, so liegen meist die kleineren Geschwülste im kleinen Becken.

Die Farbe der Geschwülste, die auch bei unseren beiden Präparaten zu finden, zeigt einen gelblichen Ton. Jedoch können auch hier Verschiedenheiten auftreten, die durch die Dicke der Kapsel hervorgerufen wird, so erscheinen Tumoren mit dicker Kapsel weiß.

Aus den Befunden unserer beiden Präparate ist schon zu ersehen, wie verschiedenartig die Konsistenz der Geschwülste sein kann. Im Fall 1 zeigt die Geschwulst eine weiche Konsistenz, während im Fall 2 sie als markig-brüchig zu bezeichnen ist. Aber selten fühlt sich die Geschwulst hart oder derb an. Das Auftreten des Tumors ist mit einer Hypertrophie des Uterus und Hyperplasie der Schleimhaut verbunden, sowie mit weiteren Kennzeichen einer betont weiblichen Entwicklung. Die Änderungen der hormonalen Funktion sind zurückzuführen auf eine Überproduktion von Ovarialhormonen oder eine ihm in Wirkung gleiche Substanz.

Bei der Schlußbetrachtung müssen wir zugeben, daß eine Reihe von Fragen wohl noch ungeklärt sein dürften. Es liegt dies sicher einmal an der Schwierigkeit, Geschwülste der geschilderten Art histologisch genau zu bestimmen; sehen wir doch schon an den beiden geschilderten Fällen große Schwankungsbreite einer histologischen Differenzierung.

Es dürfte weiterhin wichtig sein, Material zu sammeln und kritisch zu bewerten und vor allem dabei auf die hormonale Funktion, sei es durch Klinikbeobachtungen der Patientinnen, sei es durch experimentelle Prüfungen des Tumormaterials, genau festzustellen. Wichtig dürfte es nach wie vor sein, schwer zu deutende Geschwülste des Ovars an möglichst vielen Stellen histologisch zu untersuchen und nicht nur das Urteil nach dem Bild abzuschließen.

Wenn vielfach im Schrifttum angegeben wird, daß trotz histologischem Befund eine Geschwulst unbedenklichen Charakters ist, d. h. es sich meist um gutartige Formen handelt, so mahnen unsere beiden Fälle in dieser Hinsicht doch zur Vorsicht.

Beim Fall 1 erfolgte der Tod etwa nach ¾ Jahren unter Ausbildung von Lebermetastasen, und wenn wir beim Fall 2 auch nichts über das Schicksal der Patientin erfahren konnten, so veranlaßte uns die erste Untersuchung bei der Übersendung des Operationsmaterials, den einsendenden Arzt auf die Wahrscheinlichkeit der Malignität aufmerksam zu machen.

Zum Schlusse meiner Arbeit möchte ich noch Herrn Dozenten Dr. Erich Müller für die freundliche Überlassung des Themas und die guten Ratschläge bei Durchführung der Arbeit meinen allerherzlichsten Dank aussprechen.

Schrifttum.

Anatomie und Klinik der Granulosazelltumoren. Klin. Wschr. 1929.

Benecke: Zur Frage der Vermännlichungsgeschwülste des Eierstocks. Virchows Archiv.

Dvorzak, Hans und Prodleschka, Kurt: Zur hormonalen Funktion des Granulosazelltumors. Arch. Gynäk. 154 ((1933).

Granulosazelltumoren des Ovariums. Arch. Gynäk. 151 (1932).

Habbe, Karl: Beitrag zur Frage Granulosazelltumoren. Zbl. Gynäk. 55.

Henke-Lubarsch: Handbuch der spez. patholog. Anatomie.

Jsbruch, Friedhelm: Über Granulosazelltumoren der Ovarien. Zbl. Gynäk. 40 (1933).

Kermauner, Fritz: Krebse von besonderer Bauart. Handbuch der Gynäkologie, 3. Aufl.

Klaften, E.: Zur Klinik und Anatomie der Granulosazelltumoren des Eierstockes. Mschr. Geburtsh. 86 (1930).

Vollmar: Über Granulosazelltumoren. Zbl. Gynäkol. 54.

Lebenslauf.

Am 14. August 1912 wurde ich als das zweite Kind des Stadtamtmannes August Zernickow und dessen Ehefrau Dorothea, geb. Valtink in Berlin-Tegel geboren.

Nach vierjährigem Besuch der Volksschule in meinem Heimatort, kam ich auf die Humboldt-Oberrealschule und 1930 auf das Realgymnasium in Reinickendorf, auf dem ich meine Reifeprüfung im Jahre 1932 ablegte. Vom Februar bis April 1934 genügte ich meiner Arbeitsdienstpflicht in Wittstock an der Dosse, überdies nahm ich an zwei Wehrlagern auf Veranlassung der Studentenschaft bezw. der SA. teil. Während meiner Studienzeit besuchte ich die Universitäten Berlin, Rostock und Würzburg. Am Ende des Winterhalbjahres 1936/37 bestand ich das zahnmedizinische Physikum an der Universität Würzburg, im Herbst 1938 unterzog ich mich an derselben Universität dem zahnärztlichen Staatsexamen.

Ehrenwörtliche Erklärung.

Ich versichere hiermit ehrenwörtlich, daß ich vorliegende Arbeit selbständig und ohne fremde Hilfe angefertigt, auch keine anderen Quellen und Hilfsmittel als die darin angeführte Literatur benützt habe.

Würzburg, im April 1939.

Rudolf Zernickow.